

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyllt 75 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat).

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 108,125 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Roze, ronde, licht convexe filmomhulde tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### *Secundaire preventie van atherotrombotische complicaties*

Clopidogrel is geïndiceerd bij:

- Volwassen patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening.
- Volwassen patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:
  - acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).
  - acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

#### *Bij patiënten met een transient ischaemic attack (TIA) met een matig tot hoog risico of een licht ischemisch cerebrovasculair accident (ischemisch CVA)*

*Clopidogrel in combinatie met ASA is geïndiceerd bij:*

Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA (ABCD2<sup>1</sup> score  $\geq 4$ ) of licht ischemisch CVA (NIHSS<sup>2</sup>  $\leq 3$ ) binnen 24 uur na de TIA of het ischemische CVA-voorval.

#### *Preventie van atherotrombotische en trombo-embolische complicaties bij atriumfibrilleren*

Bij volwassen patiënten met atriumfibrilleren die minstens één risicofactor voor vasculaire voorvallen hebben, die niet geschikt zijn voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) en die een laag risico op bloedingen hebben, is clopidogrel aangewezen in combinatie met ASA voor de preventie van atherotrombotische en trombo-embolische voorvallen, met inbegrip van cerebrovasculair accident (CVA).

---

<sup>1</sup> Age, Blood pressure, Clinical features, Duration, and Diabetes mellitus diagnosis (leeftijd, bloeddruk, klinische kenmerken, duur en diagnose van diabetes mellitus)

<sup>2</sup> National Institutes of Health Stroke Scale

Voor verdere informatie, zie rubriek 5.1.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

- Volwassenen en ouderen  
Clopidogrel dient in een eenmaal daagse dosis van 75 mg te worden gegeven.

Bij patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom:

- Acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf): de behandeling met clopidogrel moet gestart worden met een eenmalige oplaaddosis van 300 mg of 600 mg. Een oplaaddosis van 600 mg kan overwogen worden bij patiënten <75 jaar wanneer percutane coronaire interventie de intentie is (zie rubriek 4.4). Behandeling met clopidogrel moet voortgezet worden met 75 mg eenmaal per dag (met acetylsalicylzuur (ASA) 75 mg-325 mg per dag). Aangezien hogere doses ASA geassocieerd zijn met een hoger risico op bloedingen, is het aanbevolen geen hogere dosis ASA te nemen dan 100 mg. De optimale behandelingsduur is nog niet formeel vastgesteld. Gegevens uit klinische studies ondersteunen een gebruik tot 12 maanden, en het maximale voordeel werd vastgesteld na 3 maanden (zie rubriek 5.1).

- Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging: clopidogrel dient toegediend te worden als eenmaal daagse dosis van 75 mg met een oplaaddosis van 300 mg in combinatie met ASA en met of zonder trombolytica. Voor medisch behandelde patiënten ouder dan 75 jaar moet clopidogrel worden gestart zonder oplaaddosis. Combinatietherapie dient zo vroeg mogelijk te worden gestart na waarneming van de symptomen en minimaal vier weken te worden voortgezet. Het voordeel van de combinatie van clopidogrel met ASA voor een periode langer dan vier weken is in dit verband niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA of een licht ischemisch CVA:

Volwassen patiënten met een matig- tot hoogrisico-TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of een licht ischemisch CVA (NIHSS  $\leq 3$ ) moeten een oplaaddosis clopidogrel 300 mg krijgen, gevolgd door clopidogrel 75 mg eenmaal daags en ASA (75 mg–100 mg eenmaal daags). De behandeling met clopidogrel en ASA moet binnen 24 uur na het voorval worden gestart en moet gedurende 21 dagen worden voortgezet, gevolgd door een enkelvoudige behandeling met een bloedplaatjesaggregatieremmer.

Bij patiënten met atriumfibrilleren moet clopidogrel toegediend worden als een eenmaal daagse dosis van 75 mg. ASA (75-100 mg per dag) moet gestart en voortgezet worden in combinatie met clopidogrel (zie rubriek 5.1).

Als een dosis vergeten wordt:

- Binnen minder dan 12 uur na het gewone geplande tijdstip: de patiënten moeten de dosis onmiddellijk innemen en daarna de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen.
- Gedurende meer dan 12 uur: de patiënten moeten de volgende dosis op het gewone geplande tijdstip innemen en mogen de dosis niet verdubbelen.
- Pediatriche patiënten  
Clopidogrel mag niet worden gebruikt bij kinderen vanwege werkzaamheidsbezwaren (zie rubriek 5.1).
- Nierfunctiestoornis  
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).
- Leverfunctiestoornis  
De therapeutische ervaring is beperkt bij patiënten met een matige leverziekte die bloedingsdiathesen kunnen hebben (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.  
Mag toegediend worden met of zonder voedsel.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 2 of rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Bestaande pathologische bloedingen, zoals ulcus pepticum of intracraniale bloeding.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Bloedingen en hematologische aandoeningen*

Gezien de kans op bloedingen en hematologische bijwerkingen, dienen een telling van de bloedcellen en/of andere geschikte testen onmiddellijk in overweging genomen te worden als zich tijdens de behandeling klinische symptomen voordoen die een bloeding doen vermoeden (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere plaatjesaggregatiemmers, moet clopidogrel met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico als gevolg van trauma, chirurgie of andere pathologische toestanden en bij patiënten behandeld met ASA, heparine, glycoproteïne IIb/IIIa-remmers of niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) inclusief Cox-2 remmers of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), of sterke CYP2C19- inductoren of andere geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen, zoals pentoxifylline (zie rubriek 4.5). De patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden op symptomen van bloeding waaronder occulte bloeding, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling en/of na invasieve cardiale procedures of chirurgie. De gelijktijdige toediening van clopidogrel en orale anticoagulantia wordt niet aanbevolen, aangezien dit de intensiteit van bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.5).

Indien een patiënt een geplande chirurgische ingreep moet ondergaan waarbij een bloedplaatjesaggregatiemmerende werking tijdelijk niet wenselijk is, moet de behandeling met clopidogrel 7 dagen vóór de chirurgische ingreep worden onderbroken. De patiënt dient de arts en tandarts ervan op de hoogte te stellen dat hij/zij clopidogrel gebruikt voordat een eventuele chirurgische ingreep wordt gepland en voordat een nieuw geneesmiddel wordt voorgeschreven. Clopidogrel verlengt de bloedingstijd en dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die letsels met een neiging tot bloeden hebben (in het bijzonder gastro-intestinale en intra-oculaire letsels).

De patiënt dient te worden geïnformeerd dat, bij gebruik van clopidogrel (alleen of in combinatie met ASA), het langer dan gewoonlijk zou kunnen duren voor een bloeding stopt en dat hij/zij alle ongewone bloedingen (plaats en duur) aan zijn/haar arts dient te melden.

Het gebruik van een oplaaddosis van clopidogrel 600 mg wordt niet aangeraden voor patiënten met acuut coronair syndroom zonder ST-segment stijging en >75 jaar oud vanwege een verhoogd risico op bloeding in deze populatie.

#### *Trombotische Trombocytopenische Purpura (TTP)*

Zeer zeldzame gevallen van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) zijn gemeld na het gebruik van clopidogrel, soms na kortdurend gebruik van het geneesmiddel. TTP wordt gekenmerkt door trombocytopenie en microangiopathische hemolytische anemie in combinatie met neurologische afwijkingen of nierdisfunctie of koorts. TTP is een potentieel fatale aandoening die directe behandeling vereist, met inbegrip van plasmaferese.

#### *Verworven hemofilie*

Verworven hemofilie is gerapporteerd na gebruik van clopidogrel. Bij gevallen van bevestigde geïsoleerde verlenging van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), met of zonder bloeding, dient verworven hemofilie te worden overwogen. Patiënten met een bevestigde diagnose van verworven hemofilie dienen te worden gecontroleerd en behandeld door specialisten. Clopidogrel dient te worden gestaakt.

### *Recent ischemisch cerebrovasculair accident*

- *Start van de behandeling*
  - Bij patiënten met een acuut licht ischemisch CVA of een matig- tot hoogrisico-TIA moet een duale plaatjesremmende behandeling (clopidogrel en ASA) niet later dan 24 uur na aanvang van het voorval worden gestart.
  - Er zijn geen gegevens betreffende de risico-baten van kortdurende duale plaatjesremmende behandeling bij patiënten met een acuut licht ischemisch CVA of met een matig- tot hoogrisico-TIA met een voorgeschiedenis van (niet-traumatische) intracraniale bloeding.
  - Bij patiënten met een matig tot ernstig ischemisch CVA moet clopidogrel monotherapie pas worden gestart na de eerste 7 dagen van het voorval.
- *Patiënten met een matig tot ernstig ischemisch CVA (NIHSS > 4)*

Gezien het gebrek aan gegevens wordt het gebruik van een duale plaatjesremmende behandeling niet aanbevolen (zie rubriek 4.1).
- *Patiënten met een recent licht ischemisch CVA of een matig- tot hoogrisico-TIA voor wie een interventie geïndiceerd of gepland is*

Er zijn geen gegevens die het gebruik van een duale plaatjesremmende behandeling ondersteunen bij patiënten bij wie behandeling met carotis-endarteriëctomie of intravasculaire trombectomie geïndiceerd is, of bij patiënten bij wie trombolysie of antistollingstherapie is gepland. Duale plaatjesremmende behandeling wordt in deze situaties niet aanbevolen.

### *Cytochrom P450 2C19 (CYP2C19)*

Farmacogenetica: Bij patiënten met een verminderd CYP2C19-metabolisme vormt clopidogrel in de aanbevolen doseringen lagere hoeveelheden van de actieve metaboliet van clopidogrel en heeft het een kleiner effect op de plaatjesfunctie. Er bestaan tests om het CYP2C19-genotype van een patiënt te identificeren.

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke of matige CYP2C19-remmers afgeraden te worden (zie rubriek 4.5 voor een lijst met CYP2C19-remmers, zie ook rubriek 5.2).

Het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van CYP2C19-induceren, zou naar verwachting leiden tot verhoogde plasmaspiegels van de actieve metaboliet van clopidogrel en zou het bloedingsrisico kunnen versterken. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke CYP2C19-inductoren afgeraden te worden (zie rubriek 4.5).

### *CYP2C8-substraten*

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met clopidogrel en geneesmiddelen die dienen als substraat voor het CYP2C8-enzym (zie rubriek 4.5).

### *Kruisreacties tussen producten met thiënoopyridines*

Patiënten moeten gecontroleerd worden op een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor thiënoopyridines (zoals clopidogrel, ticlopidine, prasugrel) aangezien kruisreacties tussen thiënoopyridines zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Thiënoopyridines kunnen lichte tot ernstige allergische reacties veroorzaken zoals rash, angio-oedeem of hematologische kruisreacties zoals trombocytopenie en neutropenie. Patiënten die eerder een allergische en/of hematologische reactie op een thiënoopyridine hadden ontwikkeld, hebben nu mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van dezelfde of een andere reactie op een ander thiënoopyridine. Het is aanbevolen om patiënten met een voorgeschiedenis van allergie voor thiënoopyridines te controleren op verschijnselen van overgevoeligheid.

### *Nierinsufficiëntie*

Therapeutische ervaring met clopidogrel bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

De ervaring bij patiënten met matige leveraandoeningen die mogelijk hemorragische diathese hebben, is beperkt. Clopidogrel dient bij deze patiënten derhalve met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

#### *Hulpstoffen*

Zyllt bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

*Geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen:* Er bestaat een verhoogd risico op bloedingen als gevolg van het mogelijke additieve effect. De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die geassocieerd worden met risico op bloedingen, dient met voorzichtigheid te gebeuren (zie rubriek 4.4).

*Orale anticoagulantia:* de gelijktijdige toediening van clopidogrel met orale anticoagulantia is niet aanbevolen aangezien dit de intensiteit van de bloedingen kan verhogen (zie rubriek 4.4). Alhoewel toediening van clopidogrel 75 mg/dag geen invloed had op de farmacokinetiek van S-warfarine of op de International Normalised Ratio (INR) van patiënten die een langetermijnbehandeling met warfarine kregen, verhoogt gelijktijdige toediening van clopidogrel en warfarine het bloedingsrisico wegens effecten die losstaan van de hemostase.

*Glycoproteïne IIb/IIIa-remmers:* clopidogrel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig glycoproteïne IIb/IIIa-remmers krijgen (zie rubriek 4.4).

*Acetylsalicylzuur (ASA):* ASA had geen invloed op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de door ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie; daarentegen versterkte clopidogrel wel de werking van ASA op de collageen-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie. Gelijktijdige toediening van 500 mg ASA tweemaal daags gedurende één dag veroorzaakte evenwel geen significante toename van de verlenging van de bloedingstijd die veroorzaakt wordt door de inname van clopidogrel. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en ASA, leidend tot een verhoogd risico op bloeding, is mogelijk. Daarom dient gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid plaats te vinden (zie rubriek 4.4). Clopidogrel en ASA werden echter samen toegediend gedurende een periode tot één jaar (zie rubriek 5.1).

*Heparine:* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde personen gaf clopidogrel geen noodzaak tot aanpassing van de heparinedosis en wijzigde clopidogrel het effect van heparine op de bloedstolling niet. Gelijktijdige toediening van heparine had geen effect op de door clopidogrel geïnduceerde remming van de bloedplaatjesaggregatie. Een farmacodynamische interactie tussen clopidogrel en heparine, leidend tot een verhoogd risico op bloeding, is mogelijk. Daarom dient hun gelijktijdig gebruik met voorzichtigheid plaats te vinden (zie rubriek 4.4).

*Trombolytica:* de veiligheid van de gelijktijdige toediening van clopidogrel, fibrine en non-fibrine specifieke trombolytica en heparine werd onderzocht bij patiënten met een acuut myocardinfarct. De incidentie van klinisch significante bloedingen was vergelijkbaar met de waargenomen incidentie bij gelijktijdig gebruik van trombolytica en heparine samen met ASA (zie rubriek 4.8).

*NSAID's:* in een klinische studie uitgevoerd bij gezonde proefpersonen verhoogde de gelijktijdige toediening van clopidogrel en naproxen het occult gastro-intestinaal bloedverlies. Het is evenwel op dit moment niet duidelijk of er bij alle NSAID's een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bestaat, omdat interactiestudies met andere NSAID's ontbreken. Derhalve dient gelijktijdige toediening van NSAID's inclusief Cox-2 remmers en clopidogrel met voorzichtigheid plaats te vinden (zie rubriek 4.4).

*SSRI's:* omdat SSRI's invloed hebben op de activatie van bloedplaatjes en leiden tot een verhoogd risico op bloeding, dient gelijktijdige toediening van SSRI's en clopidogrel met voorzichtigheid te

gebeuren.

*Andere gelijktijdige behandelingen:*

**CYP2C19 -inductoren:**

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot zijn actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym induceren, naar verwachting leiden tot een verhoogde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel.

Rifampicine is een sterke CYP2C19 -inductor en leidt tot zowel een verhoogde spiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel als een remming van de bloedplaatjesaggregatie, wat voornamelijk het bloedingsrisico zou kunnen versterken. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke CYP2C19 -inductoren afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

**CYP2C19 -remmers**

Omdat clopidogrel gedeeltelijk door CYP2C19 wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet, zou het gebruik van geneesmiddelen die de activiteit van dit enzym remmen naar verwachting leiden tot een verlaagde plasmaspiegel van de actieve metaboliet van clopidogrel. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van sterke of matige CYP2C19-remmers afgeraden te worden (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Geneesmiddelen die sterke of matige CYP2C19-inhibitoren zijn, zijn onder andere bijvoorbeeld omeprazol en esomeprazol, fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazol, fluconazol, ticlopidine, carbamazepine en efavirenz.

*Protonpompremmers (PPI):*

De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel was met 45% (oplaaddosis) en 40% (onderhoudsdosis) verlaagd als omeprazol 80 mg eenmaal per dag en clopidogrel tegelijk of met een tussentijd van 12 uur werden toegediend. De afname was geassocieerd met een vermindering van 39% (oplaaddosis) en 21% (onderhoudsdosis) van de remming van de plaatjesaggregatie. Het is te verwachten dat esomeprazol een vergelijkbare interactie vertoont met clopidogrel.

In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie gerapporteerd in termen van majeure cardiovasculaire complicaties. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van omeprazol of esomeprazol afgeraden te worden (zie rubriek 4.4).

Minder uitgesproken reducties van de blootstelling aan de metaboliet werden waargenomen met pantoprazol of lansoprazol.

De plasmaconcentraties van de actieve metaboliet waren met 20% (oplaaddosis) en 14% (onderhoudsdosis) verminderd bij de gelijktijdige behandeling met pantoprazol 80 mg eenmaal per dag. Dit was geassocieerd met een reductie van de gemiddelde remming van de plaatjesaggregatie met 15% en 11%, respectievelijk. Deze resultaten wijzen erop dat clopidogrel kan worden toegediend in combinatie met pantoprazol.

Er is geen bewijs dat andere geneesmiddelen die maagzuur remmen, zoals H<sub>2</sub>-antihistaminica of antacida, de werking van clopidogrel verstoren.

*Gebooste antiretrovirale therapieën (ART):*

Hiv-patiënten behandeld met gebooste (versterkte)- antiretrovirale therapieën (ART) lopen een hoog risico op vasculaire voorvallen. Een significant verminderde bloedplaatjesremming werd waargenomen in hiv-patiënten behandeld met ritonavir- of cobicistat-gebooste ART. Hoewel de klinische relevantie van deze bevindingen onzeker is, zijn er spontane meldingen geweest van met hiv geïnfecteerde patiënten behandeld met door ritonavir gebooste ART die opnieuw occlusievoorvallen hebben ervaren na desobstructie of die trombotische voorvallen hebben gehad bij een oplaadschema met clopidogrel. De gemiddelde bloedplaatjesremming kan verminderd zijn bij gelijktijdig gebruik van clopidogrel en ritonavir. Daarom moet gelijktijdig gebruik van clopidogrel met gebooste ART worden afgeraden.

#### *Andere geneesmiddelen:*

Er is een aantal andere klinische studies verricht met clopidogrel en andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen teneinde eventuele farmacodynamische en farmacokinetische interacties te onderzoeken. Er werden geen klinisch significante farmacodynamische interacties waargenomen wanneer clopidogrel gelijktijdig werd toegediend met atenolol, met nifedipine of met atenolol en nifedipine tezamen. Voorts werd de farmacodynamische activiteit van clopidogrel niet significant beïnvloed door gelijktijdige toediening van fenobarbital, of oestrogenen.

De farmacokinetiek van digoxine of van theofylline werd niet gewijzigd door de gelijktijdige toediening van clopidogrel. Antacida hadden geen invloed op de mate van absorptie van clopidogrel.

Gegevens uit de CAPRIE-studie tonen aan dat fenytoïne en tolbutamide die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, veilig gelijktijdig met clopidogrel kunnen worden toegediend.

Geneesmiddelen die dienen als substraat voor het CYP2C8-enzym: Gebruik van clopidogrel bij gezonde vrijwilligers heeft een verhoogde blootstelling aan repaglinide aangetoond. *In vitro* studies hebben aangetoond dat de verhoogde blootstelling aan repaglinide het gevolg is van de remming van CYP2C8 door de glucuronide metaboliet van clopidogrel. Vanwege het risico op verhoogde plasmaconcentraties is, bij gelijktijdige toediening van clopidogrel en geneesmiddelen die voornamelijk via omzetting door CYP2C8 worden geklaard (bijvoorbeeld repaglinide en paclitaxel), voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Afgezien van de hierboven beschreven specifieke informatie met betrekking tot interacties met andere geneesmiddelen werden er geen interactiestudies verricht met clopidogrel en sommige geneesmiddelen die veel gebruikt worden bij patiënten met atherotrombotische aandoeningen. De patiënten die aan klinische studies met clopidogrel deelnamen, kregen echter een uiteenlopende reeks van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met inbegrip van diuretica, bètablokkers, ACE-inhibitoren, calciumantagonisten, cholesterolverlagende middelen, coronaire vasodilatoren, antidiabetica (waaronder insuline), anti-epileptica en GP IIb/IIIa antagonistenvan zonder dat er aanwijzingen waren van klinisch significante nadelige interacties.

Zoals bij andere orale P2Y<sub>12</sub>-remmers kan gelijktijdige toediening van opioïde agonisten de absorptie van clopidogrel vertragen en verminderen, waarschijnlijk als gevolg van een vertraagde maaglediging. De klinische relevantie is niet bekend. Overweeg het gebruik van parenterale plaatjesaggregatieremmers bij patiënten met acuut coronair syndroom die gelijktijdige toediening van morfine of andere opioïde agonisten nodig hebben.

*Rosuvastatine:* het is aangetoond dat clopidogrel de rosuvastatineblootstelling bij patiënten 2 maal (AUC) en 1,3 maal ( $C_{\max}$ ) verhoogt na toediening van een dosis van 300 mg clopidogrel en 1,4 maal (AUC) zonder effect op de  $C_{\max}$  na herhaalde toediening van 75 mg clopidogrel.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

Aangezien er geen klinische gegevens voorhanden zijn over gevallen van gebruik van clopidogrel tijdens de zwangerschap, is het als voorzorgsmaatregel beter om tijdens de zwangerschap geen clopidogrel te gebruiken.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of clopidogrel wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Dierstudies hebben de excretie van clopidogrel in de moedermelk aangetoond. Als voorzorgsmaatregel mag borstvoeding tijdens de behandeling met Zyllt niet voortgezet worden.



### *Vruchtbaarheid*

In dierstudies bleek clopidogrel de fertiliteit niet te beïnvloeden.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Clopidogrel heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De veiligheid van clopidogrel werd geëvalueerd bij meer dan 44.000 patiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies, met inbegrip van meer dan 12.000 patiënten die gedurende 1 jaar of langer behandeld werden. Globaal was clopidogrel 75 mg/dag vergelijkbaar met ASA 325 mg/dag in CAPRIE, ongeacht leeftijd, geslacht en ras. De klinisch significante bijwerkingen in de CAPRIE, CURE, CLARITY, COMMIT en ACTIVE-A studies zijn hieronder beschreven. Naast meldingen tijdens de klinische studies, werden nevenwerkingen spontaan gerapporteerd.

Bloeding is de reactie die het vaakst werd gerapporteerd zowel tijdens klinische studies als in de post-marketing ervaring; meestal tijdens de eerste maand van de behandeling.

In CAPRIE bedroeg de totale frequentie van alle bloedingen 9,3% bij patiënten die behandeld werden met clopidogrel of ASA. De frequentie van ernstige gevallen was soortgelijk voor clopidogrel en ASA.

In CURE was geen exces aan ernstige bloedingen met clopidogrel plus ASA binnen de 7 dagen na een coronaire bypasstransplantatie bij patiënten die de behandeling meer dan 5 dagen vóór de ingreep hadden stopgezet. Bij patiënten die onder behandeling bleven binnen de 5 dagen van een bypass ingreep, was de incidentie 9,6% voor clopidogrel plus ASA, en 6,3% voor placebo plus ASA.

In CLARITY is een algemene toename van bloedingen waargenomen in de groep met clopidogrel plus ASA versus de groep met placebo plus ASA. De incidentie van sterke bloedingen was soortgelijk in beide groepen. Dit was consistent in de subgroepen van patiënten gedefinieerd naar basiskarakteristieken en type behandeling met fibrinolytica of heparine.

In COMMIT was de mate van niet-cerebrale ernstige bloedingen of cerebrale bloedingen laag en vergelijkbaar in beide groepen.

In ACTIVE-A was het percentage ernstige bloedingen groter in de clopidogrel + ASA groep dan in de placebo + ASA groep (6,7% versus 4,3%). De ernstige bloedingen waren meestal van extracraniale oorsprong in beide groepen (5,3% in de clopidogrel + ASA groep; 3,5% in de placebo +ASA groep) maar hoofdzakelijk afkomstig van de gastro-intestinale tractus (3,5% vs.1,8%). Er waren meer intracraniale bloedingen in de clopidogrel + ASA behandelingsgroep in vergelijking met de placebo + ASA groep (1,4% versus 0,8%, respectievelijk). Er was geen statistisch significant verschil tussen beide groepen in de percentages fatale bloeding (1,1% in de clopidogrel + ASA groep en 0,7% in de placebo +ASA groep) en hemorragische CVA (0,8% en 0,6%, respectievelijk).

### *Tabel van bijwerkingen*

De bijwerkingen die waargenomen werden tijdens klinische studies of die spontaan werden gerapporteerd, worden hieronder weergegeven. De frequentie wordt als volgt omschreven: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden, niet bekend*
----------------------	------	------	--------	---------------------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Trombocytopenie, leukopenie, eosinofilie	Neutropenie, inclusief ernstige neutropenie	Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (zie rubriek 4.4), aplastische anemie, pancytopenie, agranulocytose, ernstige trombocytopenie, verworven hemofilie A, granulocytopenie, anemie
Hartaandoeningen				Kounis-syndroom (vasospastische allergische angina/allergisch hartinfarct) in het kader van een overgevoelighedsreactie te wijten aan clopidogrel*
Immuunsysteemaandoeningen				Serumziekte, anafylactoïde reacties, kruisreactieve overgevoeligheid tussen producten met thiënoopyridines (zoals ticlopidine, prasugrel) (zie rubriek 4.4)*, insuline auto-immuunsyndroom dat kan resulteren in ernstige hypoglykemie, in het bijzonder bij patiënten met HLA DRA4-subtype (frequenter in de Japanse bevolking)*
Psychische stoornissen				Hallucinaties, verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen		Intracraniale bloeding (sommige gevallen met fatale afloop zijn gerapporteerd), hoofdpijn, paresthesie, duizeligheid		Smaakstoornissen, ageusie

Oogaandoeningen		Oogbloeding (conjunctivaal, oculair, retinaal)		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Bloedvataandoeningen	Hematoom			Ernstige bloeding, bloeding van operatiewond, vasculitis, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Epistaxis			Bloeding uit de respiratoire tractus (hemoptyse, longbloeding), bronchospasme, interstitiële pneumonie, eosinofiele pneumonie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Gastro-intestinale bloeding, diarree, buikpijn, dyspepsie	Maagulcus en duodenumulcus, gastritis, braken, misselijkheid, constipatie, flatulentie	Retro-peritoneale bloeding	Gastro-intestinale en retroperitoneale bloeding met fatale afloop, pancreatitis, colitis (met inbegrip van colitis ulcerosa of lymfocytair colitis), stomatitis
Lever- en galaandoeningen				Acute leverinsufficiëntie, hepatitis, abnormale leverfunctietest

Huid- en onderhuidaandoeningen	Kneuzing	Rash, pruritus, huidbloeding (purpura)		Bulleuze dermatitis (toxische epidermale necrolysis, Stevens Johnson syndroom, erythema multiforme, acuut gegeneraliseerde eczematuze pustula (AGEP)), angio-oedeem, geneesmiddel geïnduceerd overgevoelighedsyndroom, geneesmiddelrash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), erythemateuze of exfoliatieve rash, urticaria, eczeem, lichen planus
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie	
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Musculoskeletale bloeding (hemarthrosis), artritis, artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie		Glomerulonefritis, verhoging van het bloedcreatinine
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Bloeding op plaats van injectie			Koorts
Onderzoeken		Verlengde bloedingstijd, gedaald aantal neutrofielen, gedaald aantal plaatjes		

\*Informatie over clopidogrel met frequentie "niet bekend".

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Overdosering na toediening van clopidogrel kan tot verlengde bloedingstijden en vervolgens tot bloedingscomplicaties leiden. Een passende therapie dient overwogen te worden indien zich

bloedingen voordoen.

Er is geen antidotum gevonden voor de farmacologische activiteit van clopidogrel. Indien snelle correctie van de verlengde bloedingstijd vereist is, kan een bloedplaatjestransfusie de effecten van clopidogrel opheffen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antitrombotica, bloedplaatjesaggregatieremmers excl. heparine, ATC-code: B01AC04.

#### *Werkingsmechanisme*

Clopidogrel is een prodrug, een geneesmiddel waarvan één van de metabolieten een bloedplaatjesaggregatieremmer is. Clopidogrel moet door CYP450-enzymen gemetaboliseerd worden om de actieve metaboliet te vormen die de bloedplaatjesaggregatie remt. De actieve metaboliet van clopidogrel remt selectief de binding van adenosinedifosfaat (ADP) aan de P2Y<sub>12</sub>-receptor op de trombocyt en de daaropvolgende ADP-gemedieerde activering van het glycoproteïne GPIIb/IIIa-complex, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd. Omdat de binding irreversibel is, zijn de gebonden trombocyten de rest van hun levensduur (ongeveer 7-10 dagen) aangetast en vindt het herstel van de normale werking van de trombocyten plaats met dezelfde snelheid als de vervanging van de trombocyten. Bloedplaatjesaggregatie geïnduceerd door andere agonisten dan ADP, wordt tevens geremd door de blokkering van de amplificatie van bloedplaatjesactivatie door vrijgekomen ADP.

Omdat de actieve metaboliet gevormd wordt door CYP450-enzymen, waarvan sommige polymorf zijn of kunnen worden geremd door andere geneesmiddelen, zullen niet alle patiënten een adequate bloedplaatjesremming hebben.

#### *Farmacodynamische effecten*

Herhaalde doses van 75 mg per dag veroorzaakten vanaf de eerste dag een krachtige remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie; deze nam geleidelijk toe en bereikte een steady state tussen dag 3 en dag 7. Tijdens de steady state bedroeg de gemiddelde mate van remming 40% tot 60% bij een dosis van 75 mg per dag. Bloedplaatjesaggregatie en bloedingstijd keerden geleidelijk terug tot de uitgangswaarden, meestal binnen 5 dagen na stopzetting van de behandeling.

#### *Klinische werkzaamheid en veiligheid*

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel zijn geëvalueerd in 7 dubbelblinde onderzoeken onder meer dan 100.000 patiënten: de CAPRIE studie waarbij clopidogrel met ASA werd vergeleken en de CURE, CLARITY, COMMIT, CHANCE, POINT en ACTIVE- A studies waarbij clopidogrel met een placebo werd vergeleken en waarbij beide geneesmiddelen werden toegediend in combinatie met ASA en andere standaardbehandelingen.

#### *Recent myocardinfarct (MI), recent CVA of aangetoonde perifere arteriële ziekte*

De CAPRIE-studie omvatte 19185 patiënten met atherotrombose die tot uiting kwam in de vorm van een recent myocardinfarct (< 35 dagen), een recent ischemisch cerebrovasculair accident (tussen 7 dagen en 6 maanden) of van een vastgestelde perifere arteriële aandoening (peripheral arterial disease, PAD). De patiënten werden aselekt behandeld met clopidogrel 75 mg/dag of ASA 325 mg/dag en werden gedurende 1 tot 3 jaar gevolgd. In de myocardinfarct-subgroep kregen de meeste patiënten ASA gedurende de eerste dagen na het acute myocardinfarct.

Het gebruik van clopidogrel leidde tot een significante daling van de incidentie van nieuwe ischemische complicaties (gecombineerd evaluatiecriterium van myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en vasculaire sterfte) in vergelijking met ASA. In de "intention to treat" analyse werden 939 complicaties waargenomen in de clopidogrel-groep en 1020 complicaties met ASA (een relatieve risicoreductie (RRR) van 8,7%, [95% CI: 0,2-16,4%]; p = 0,045), hetgeen wil

zeggen dat, voor elke 1000 patiënten die 2 jaar behandeld worden, er tot 10 [CI: 0 tot 20] patiënten extra gespaard zullen blijven van een nieuwe ischemische aanval. De analyse van de totale mortaliteit als secundair evaluatiecriterium liet geen significant verschil zien tussen clopidogrel (5,8%) en ASA (6,0%).

In een subgroepanalyse per aandoening die een inclusiecriteria was (myocardinfarct, ischemisch cerebrovasculair accident en PAD) bleek het voordeel het sterkst (statistische significantie werd bereikt bij  $p = 0,003$ ) bij patiënten die PAD hadden (in het bijzonder diegenen die een voorgeschiedenis van een myocardinfarct hadden) (RRR = 23,7%; CI: 8,9 tot 36,2) en zwakker (niet significant verschillend van ASA) bij patiënten met een cerebrovasculair accident (RRR= 7,3%; CI: -5,7 tot 18,7 ( $p=0,258$ )). Bij patiënten die alleen op basis van een recent myocardinfarct in de studie geïnccludeerd waren, was clopidogrel numeriek inferieur aan, maar niet statistisch significant verschillend van, ASA (RRR= -4,0%; CI: -22,5 tot 11,7 ( $p=0,639$ )). Bovendien gaf een subgroepanalyse naar leeftijd aanwijzingen dat het voordeel van clopidogrel bij patiënten ouder dan 75 jaar minder was dan hetgeen was waargenomen bij patiënten  $\leq 75$  jaar.

Omdat de CAPRIE-studie niet opgezet was om de effectiviteit in de individuele subgroepen te analyseren, is het niet duidelijk of de verschillen in relatieve risicoreductie tussen de verschillende aandoeningen die als inclusiecriteria golden, reëel zijn of berusten op toeval.

#### *Acuut coronair syndroom*

De CURE-studie sloot 12562 patiënten in met een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) die zich hebben gepresenteerd binnen de 24 uur volgend op het begin van de meest recente episode van thoraxpijn of van symptomen die wijzen op ischemie. De patiënten moesten ofwel ECG veranderingen vertonen die overeenkwamen met een recente ischemie of gestegen hartenzymen of troponine I- of T-spiegels die minstens tweemaal hoger lagen dan de bovengrens van de normale waarden. De patiënten werden gerandomiseerd om clopidogrel (300 mg ladingsdosis gevolgd door 75 mg/dag  $N = 6259$ ) of placebo ( $N = 6303$ ) te krijgen, beide in combinatie met ASA (75-325 mg eenmaal per dag) en andere standaardbehandelingen. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot één jaar.

In de CURE-studie werden 823 (6,6%) patiënten gelijktijdig behandeld met een GPIIb/IIIa receptor antagonist. Bij meer dan 90% van de patiënten werd heparine toegediend en de relatieve incidentie van bloedingen bij de groep behandeld met clopidogrel vs. die behandeld met placebo werd niet significant beïnvloed door de gelijktijdige heparinebehandeling.

Het aantal patiënten dat een primair eindpunt bereikte [cardiovasculair (CV) overlijden, myocardinfarct (MI), of CVA] was 582 (9,3%) in de groep behandeld met clopidogrel en 719 (11,4%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 20% (95% CI van 10%-28%;  $p = 0,00009$ ) voor de groep behandeld met clopidogrel (een relatieve risicoreductie van 17% werd vastgesteld wanneer de patiënten op een conservatieve wijze werden behandeld, wanneer zij een percutane transluminale coronaire angioplastie (PTCA) met of zonder stent ondergingen was dat 29% en wanneer zij een coronaire arteriële bypass graft (CABG) ondergingen was dit 10%). Nieuwe cardiovasculaire complicaties (het primaire eindpunt) werden vermeden, met een relatieve risicoreductie van 22% (CI: 8,6 tot 33,4), 32% (CI: 12,8 tot 46,4), 4% (CI: -26,9 tot 26,7), 6% (CI: -33,5 tot 34,3) en 14% (CI: -31,6 tot 44,2) respectievelijk tijdens de studieintervallen van 0 tot 1, van 1 tot 3, van 3 tot 6, van 6 tot 9 en van 9 tot 12 maanden. Bijgevolg was het waargenomen voordeel in de clopidogrel + ASA groep na meer dan 3 maanden behandeling niet verder toegenomen terwijl het risico op bloeding bleef bestaan (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van clopidogrel in de CURE-studie was geassocieerd met een vermindering van de noodzaak van een trombolytische behandeling (RRR = 43,3%; CI: 24,3%, 57,5%) en van GPIIb/IIIa antagonisten (RRR = 18,2%; CI: 6,5%, 28,3%).

Het aantal patiënten dat een co-primair eindpunt bereikte (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie), was 1035 (16,5%) in de groep behandeld met clopidogrel en 1187 (18,8%) in de groep behandeld met placebo; dit is een relatieve risicoreductie van 14% (95% CI van 6%-21%,  $p = 0,0005$ ) voor de groep behandeld met clopidogrel. Dit voordeel was voornamelijk te wijten aan de statistisch significante vermindering van de incidentie van MI [287 (4,6%) in de met clopidogrel behandelde

groep en 363 (5,8%) in de met placebo behandelde groep]. Er was geen waarneembaar effect op het aantal rehospitalisaties voor instabiele angina.

De resultaten verkregen bij populaties met verschillende kenmerken (met name instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf, lage tot hoge risicograad, diabetes, behoefte aan revascularisatie, leeftijd, geslacht enz.) stemmen overeen met de resultaten van de primaire analyse. Vooral in een post hoc analyse bij 2.172 patiënten (17% van de totale CURE populatie) bij wie een stent werd geplaatst (Stent-CURE), toonden de gegevens voor clopidogrel in vergelijking met placebo een significante RRR van 26,2% ten gunste van clopidogrel voor het co-primaire eindpunt (CV overlijden, MI, CVA) en ook een significante RRR van 23,9% voor het tweede co-primaire eindpunt (CV overlijden, MI, CVA of refractaire ischemie). Daarbij toonde het veiligheidsprofiel van clopidogrel in deze subgroep van patiënten geen enkel bijzonder probleem. De resultaten van deze subgroep zijn dus in lijn met de algemene studieresultaten.

De voordelen waargenomen met clopidogrel waren onafhankelijk van andere acute en chronische cardiovasculaire behandelingen (zoals heparine/LMWH, GPIIb/IIIa antagonisten, lipidenverlagende geneesmiddelen, bètablokkers en ACE-remmers). De werkzaamheid van clopidogrel werd waargenomen onafhankelijk van de dosis van ASA (75-325 mg eenmaal per dag).

De veiligheid en werkzaamheid van clopidogrel bij patiënten met acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging is geëvalueerd tijdens 2 gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblind onderzoeken, CLARITY en COMMIT.

De CLARITY-studie omvatte 3.491 patiënten met een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging waarvoor binnen 12 uur behandeling met trombolitica gepland was. De patiënten kregen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg/dag, n=1752) of placebo (n=1739) toegediend, beiden in combinatie met ASA (150 tot 325 mg als oplaaddosis, gevolgd door 75 tot 162 mg/dag), een fibrinolyticum en indien van toepassing, heparine. De patiënten werden gedurende 30 dagen gevolgd. Het primaire eindpunt was het optreden van een compositie van een afgesloten infarctgerelateerde arterie op het angiogram voor ontslag, overlijden of een terugkerend myocardinfarct voordat er een coronaire angiografie was gemaakt. Bij patiënten waarbij geen angiografie plaatsvond, was het primaire eindpunt overlijden of een terugkerend myocardinfarct voor/op dag 8 of ziekenhuisontslag. De patiëntenpopulatie bestond voor 19,7% uit vrouwen en voor 29,2% uit patiënten  $\geq 65$  jaar. In totaal kreeg 99,7% van de patiënten fibrinolytica (fibrinespecifiek: 68,7%, niet fibrinespecifiek: 31,1%), 89,5% heparine, 78,7% bètablokkers, 54,7% ACE-remmers en 63% statinen.

Vijftien procent (15,0%) van de patiënten in de clopidogrelgroep en 21,7% van de patiënten in de placebo groep bereikten het primaire eindpunt, wat een absolute vermindering van 6,7% en een onregelmatige vermindering van 36% weergeeft in het voordeel van clopidogrel (95% CI: 24, 47%;  $p < 0,001$ ), voornamelijk gerelateerd aan verminderingen in afgesloten infarctgerelateerde arteriën. Dit voordeel was consistent in alle vooraf gespecificeerde subgroepen, inclusief leeftijd en geslacht, infarctplaats en het gebruikte type fibrinolytica of heparine.

De COMMIT-studie met een 2x2 factoriële design omvatte 45.852 patiënten die zich aandienden binnen 24 uur met de waarschijnlijke symptomen van een myocardinfarct met ECG-afwijkingen (zoals ST-stijging, ST-daling of linkerbundeltakblok). De patiënten kregen clopidogrel (75 mg/dag, n=22,961) of placebo (n=22,891) toegediend in combinatie met ASA (162 mg/dag) gedurende 28 dagen of tot het ontslag uit het ziekenhuis. De co-primaire eindpunten waren overlijden door welke oorzaak dan ook en het eerste voorkomen van een nieuw infarct, CVA of overlijden. De patiëntenpopulatie omvatte 27,8% vrouwen, 58,4% patiënten  $\geq 60$  jaar (26%  $\geq 70$  jaar) en 54,5% patiënten die werden behandeld met fibrinolytica.

Clopidogrel zorgde voor een significante vermindering van het relatieve risico op overlijden door welke oorzaak dan ook met 7% ( $p = 0,029$ ) en het relatieve risico op de combinatie van een nieuw infarct, CVA of overlijden met 9% ( $p = 0,002$ ). Dit komt neer op een absolute vermindering van respectievelijk 0,5% en 0,9%. Dit voordeel trad reeds na 24 uur op en was consistent in de subgroepen naar leeftijd, geslacht en met of zonder fibrinolytica.

### De-escalatie van P2Y<sub>12</sub>-remmers bij Acuut Coronair Syndroom

Het overschakelen van een krachtigere P2Y<sub>12</sub>-receptorremmer naar clopidogrel in combinatie met aspirine na een acute fase van Acuut Coronair Syndroom (ACS) werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, door onderzoekers gesponsorde onderzoeken (ISS) - TOPIC en TROPICAL-ACS - met klinische uitkomstgegevens.

Het klinische voordeel van de krachtigere P2Y<sub>12</sub>-remmers ticagrelor en prasugrel is in hun hoofdonderzoek gerelateerd aan een significante afname van recidiverende ischemische voorvallen (waaronder acute en subacute stenttrombose [ST], myocardinfarct [MI] en dringende revascularisatie). Hoewel het ischemische voordeel consistent was gedurende het eerste jaar, werd er een grotere daling in ischemisch recidief na ACS waargenomen gedurende de eerste dagen na de start van de behandeling. *Post-hoc* analyses toonden daarentegen een statistisch significante toename aan van het bloedingsrisico met krachtigere P2Y<sub>12</sub>-remmers, die voornamelijk tijdens de onderhoudsfase voorkomen, na de eerste maand na ACS. TOPIC en TROPICAL-ACS werden ontworpen om te bestuderen hoe de bloedingsvoorvallen kunnen worden verlicht terwijl de werkzaamheid behouden blijft.

#### **TOPIC** (*Timing Of Platelet Inhibition after acute Coronary syndrome*)

Dit gerandomiseerde, open-labelonderzoek omvatte ACS-patiënten die percutane coronaire interventie (PCI) nodig hadden. Patiënten die aspirine en een krachtigere P2Y<sub>12</sub>-remmer kregen en zonder bijwerkingen na één maand, werden toegewezen om over te schakelen naar aspirine met vaste dosis plus clopidogrel (de-escalatie van de dubbele antiplaatjesaggregatietherapie [DAPT]) of voortzetting van hun medicatie (ongewijzigde DAPT).

In totaal werden 645 van de 646 patiënten met ST-elevatie-MI (STEMI) of non-ST-elevatie-MI (NSTEMI) of onstabiele angina geanalyseerd (de-escalatie DAPT [n = 322], ongewijzigde DAPT [n = 323]). Follow-up na één jaar werd uitgevoerd voor 316 patiënten (98,1%) in de de-escalatie DAPT-groep en 318 patiënten (98,5%) in de ongewijzigde DAPT-groep. De mediane follow-up voor beide groepen was 359 dagen. De kenmerken van het onderzochte cohort waren vergelijkbaar in de twee groepen.

De primaire uitkomst, een samenstelling van cardiovasculaire sterfte, beroerte, dringende revascularisatie en BARC (Bleeding Academic Research Consortium) bloeding  $\geq 2$  tot 1 jaar na het begin van ACS, trad op bij 43 patiënten (13,4%) in de de-escalatie DAPT-groep en bij 85 patiënten (26,3%) in de ongewijzigde DAPT-groep ( $p < 0,01$ ). Dit statistisch significante verschil werd voornamelijk veroorzaakt door minder bloedingsvoorvallen, zonder verschil gemeld in ischemische eindpunten ( $p = 0,36$ ), terwijl BARC  $\geq 2$  bloeding minder vaak voorkwam in de de-escalatie DAPT-groep (4,0%) versus 14,9% in de ongewijzigde DAPT-groep ( $p < 0,01$ ). Bloedingsvoorvallen gedefinieerd als alle BARC kwamen voor bij 30 patiënten (9,3%) in de de-escalatie DAPT-groep en bij 76 patiënten (23,5%) in de onveranderde DAPT-groep ( $p < 0,01$ ).

#### **TROPICAL-ACS** (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes*)

Dit gerandomiseerd, open-labelonderzoek omvatte 2.610 biomarkerpositieve ACS-patiënten na een succesvolle PCI. Patiënten werden gerandomiseerd om ofwel prasugrel 5 of 10 mg/dag (dag 0-14) (n = 1306) of prasugrel 5 of 10 mg/dag (dag 0-7) te krijgen en vervolgens gede-escalerd naar clopidogrel 75 mg/dag (dag 8-14) (n = 1304), in combinatie met ASA ( $< 100$  mg/dag). Op dag 14 werd een bloedplaatjesfunctieonderzoek (PFT) uitgevoerd. Bij de patiënten die enkel prasugrel kregen, werd de behandeling met prasugrel gedurende 11,5 maanden voortgezet.

De de-escalatiepatiënten ondergingen een hogeplaatjesreactiviteit (HPR)-test. Als de HPR  $\geq 46$  eenheden was, werden de patiënten terug ge-escalerd naar prasugrel 5 of 10 mg/d gedurende 11,5 maanden; als de HPR  $< 46$  eenheden was, gingen de patiënten door met clopidogrel 75 mg/dag gedurende 11,5 maanden. Daarom had de geleide de-escalatiegroep patiënten die ofwel prasugrel (40%) ofwel clopidogrel (60%) kregen. Bij alle patiënten werd aspirine voortgezet en ze werden gedurende één jaar gevolgd.



Het primaire eindpunt (de gecombineerde incidentie van CV-sterfte, MI, beroerte en BARC-bloedinggraad  $\geq 2$  op 12 maanden) werd behaald met non-inferioriteit: vijfennegentig patiënten (7%) in de geleide de-escalatiegroep en 118 patiënten (9%) in de controlegroep ( $p$  niet-inferioriteit = 0,0004) hadden een voorval. De geleide de-escalatie resulteerde niet in een verhoogd gecombineerd risico op ischemische voorvallen (2,5% in de de-escalatiegroep versus 3,2% in de controlegroep;  $p$  niet-inferioriteit = 0,0115), noch in het belangrijkste secundaire eindpunt van BARC-bloeding  $\geq 2$  ([5%] in de de-escalatiegroep versus 6% in de controlegroep [ $p = 0,23$ ]). De cumulatieve incidentie van alle bloedingsvoorvallen (BARC-klasse 1 tot 5) was 9% (114 voorvallen) in de geleide de-escalatiegroep versus 11% (137 voorvallen) in de controlegroep ( $p = 0,14$ ).

Duale plaatjesremmende behandeling (dual antiplatelet therapy, DAPT) bij acuut licht ischemisch cerebrovasculair accident (ischemisch CVA) of een matig- tot hoog-risico-TIA.

DAPT met de combinatie clopidogrel en ASA als behandeling ter preventie van een beroerte na een acuut licht ischemisch CVA of een matig- tot hoog-risico-TIA is beoordeeld in twee gerandomiseerde, door de onderzoeker gesponsorde onderzoeken (*investigator-sponsored studies*, ISS) – CHANCE en POINT – met klinische veiligheids- en werkzaamheidseindpunten.

#### **CHANCE** (*Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events*)

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde klinische onderzoek includeerde 5.170 Chinese patiënten met een acute TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of acute lichte beroerte (NIHSS  $\leq 3$ ). Patiënten in beide groepen kregen open-label ASA op dag 1 (in een dosis variërend van 75 tot 300 mg, naar het oordeel van de behandelende arts). Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de clopidogrel-ASA-groep kregen een oplaaddosis van 300 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door een dosis van 75 mg clopidogrel per dag op dag 2 tot en met 90, en ASA in een dosis van 75 mg per dag op dag 2 tot en met 21. Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de ASA-groep kregen een placeboversie van clopidogrel op dag 1 tot en met 90 en ASA in een dosis van 75 mg per dag op dag 2 tot en met 90.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een nieuw voorval van beroerte (ischemisch en hemorragisch) in de eerste 90 dagen na het acute lichte ischemische CVA of het hoog-risico-TIA. Dit trad op bij 212 patiënten (8,2%) in de clopidogrel-ASA-groep vergeleken met 303 patiënten (11,7%) in de ASA-groep (hazard ratio [HR]: 0,68; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,57 tot 0,81;  $p < 0,001$ ). Een ischemisch CVA trad op bij 204 patiënten (7,9%) in de clopidogrel-ASA-groep vergeleken met 295 (11,4%) in de ASA-groep (HR: 0,67; 95%-BI: 0,56 tot 0,81;  $p < 0,001$ ). Hemorragische beroerte trad op bij 8 patiënten in elk van de twee onderzoeksgroepen (0,3% in elke groep). Matige of ernstige bloeding trad op bij 7 patiënten (0,3%) in de clopidogrel-ASA-groep en bij 8 (0,3%) in de ASA-groep ( $p = 0,73$ ). Het percentage van alle bloedingsvoorvallen was 2,3% in de clopidogrel-ASA-groep vergeleken met 1,6% in de ASA-groep (HR: 1,41; 95%-BI: 0,95 tot 2,10;  $p = 0,09$ ).

#### **POINT** (*Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke*)

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde klinische onderzoek includeerde 4.881 internationale patiënten met een acute TIA (ABCD2-score  $\geq 4$ ) of lichte beroerte (NIHSS  $\leq 3$ ). Alle patiënten in beide groepen kregen open-label ASA op dag 1 tot en met 90 (50-325 mg, naar het oordeel van de behandelende arts). Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de clopidogrel-groep kregen een oplaaddosis van 600 mg clopidogrel op dag 1, gevolgd door 75 mg clopidogrel per dag op dag 2 tot en met 90. Patiënten die willekeurig werden toegewezen aan de placebogroep kregen een clopidogrel-placebo op dag 1 tot en met 90.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was een samenstelling van ernstige ischemische voorvallen (ischemisch CVA, MI of overlijden door een ischemisch vasculair voorval) op dag 90. Dit trad op bij 121 patiënten (5,0%) die clopidogrel plus ASA kregen, vergeleken met 160 patiënten (6,5%) die alleen ASA kregen (HR: 0,75; 95%-BI: 0,59 tot 0,95;  $p = 0,02$ ). Het secundaire eindpunt, ischemisch CVA, trad op bij 112 patiënten (4,6%) die clopidogrel plus ASA kregen, vergeleken met 155 patiënten (6,3%) die alleen ASA kregen (HR: 0,72; 95%-BI: 0,56 tot 0,92;  $p = 0,01$ ). Het primaire

veiligheidseindpunt van ernstige bloeding trad op bij 23 van de 2.432 patiënten (0,9%) die clopidogrel plus ASA kregen en bij 10 van de 2.449 patiënten (0,4%) die alleen ASA kregen (HR: 2,32; 95%-BI: 1,10 tot 4,87; p = 0,02). Een lichte bloeding trad op bij 40 patiënten (1,6%) die clopidogrel plus ASA kregen en bij 13 patiënten (0,5%) die alleen ASA kregen (HR: 3,12; 95%-BI: 1,67 tot 5,83; p < 0,001).

#### Tijdsverloopanalyse van CHANCE en POINT

Er was geen werkzaamheidsvoordeel van voortzetting van DAPT na 21 dagen. Een tijdsverloopverdeling van ernstige ischemische voorvallen en ernstige bloedingen per toegewezen behandeling werd uitgevoerd om de invloed van het korte-termijn-tijdverloop van DAPT te analyseren.

**Tabel 1- Tijdsverloopverdeling van ernstige ischemische voorvallen en ernstige bloedingen per toegewezen behandeling in CHANCE en POINT**

Eindpunten in CHANCE en POINT	Toegewezen behandeling	Aantal voorvallen			
		Totaal	1 <sup>e</sup> week	2 <sup>e</sup> week	3 <sup>e</sup> week
Ernstige ischemische voorvallen	ASA (n = 5.035)	458	330	36	21
	CLP + ASA (n = 5.016)	328	217	30	14
	Vershil	130	113	6	7
Ernstige bloeding	ASA (n = 5.035)	18	4	2	1
	CLP + ASA (n = 5.016)	30	10	4	2
	Vershil	-12	-6	-2	-1

#### *Atriumfibrilleren*

De ACTIVE-W en ACTIVE-A studies, aparte studies in het ACTIVE programma, includeerden patiënten met atriumfibrilleren (AF) die minstens één risicofactor voor vasculaire voorvallen hadden. Op basis van de inclusiecriteria includeerden de artsen patiënten in ACTIVE-W als ze kandidaten waren voor een behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA) (zoals warfarine). De ACTIVE-A studie includeerde patiënten die geen behandeling met VKA konden krijgen omdat ze niet in staat waren of niet bereid waren om de behandeling te krijgen.

De ACTIVE-W studie toonde aan dat de behandeling met vitamine K-antagonisten effectiever was dan de behandeling met clopidogrel en ASA.

De ACTIVE-A studie (N=7554) was een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin clopidogrel (75 mg /dag) + ASA (N=3772) met placebo + ASA (N=3782) werd vergeleken. De aanbevolen dosis ASA was 75 tot 100 mg/dag. De patiënten werden behandeld gedurende een periode tot 5 jaar.

De patiënten die gerandomiseerd werden in het ACTIVE programma, waren patiënten met gedocumenteerde AF, d.w.z. permanente AF of minstens 2 episoden van intermitterende AF tijdens de laatste 6 maanden, en minstens één van de volgende risicofactoren: leeftijd  $\geq 75$  jaar of leeftijd 55 tot 74 jaar en diabetes mellitus die een medicamenteuze behandeling vereiste, of gedocumenteerd MI in de voorgeschiedenis, of gedocumenteerd coronair lijden; behandeld voor systemische hypertensie; CVA in de voorgeschiedenis, TIA (transient ischaemic attack), of niet-CZS systemische embolie; linkerventrikel disfunctie met linkerventrikelejectiefractie  $< 45\%$ ; of gedocumenteerd perifeer vaatlijden. De gemiddelde CHADS2 score was 2,0 (spreiding 0-6).

De belangrijkste exclusiecriteria voor patiënten waren gedocumenteerd ulcus pepticum tijdens de voorbije 6 maanden; een vroegere intracerebrale bloeding; significante trombocytopenie (aantal plaatjes  $< 50 \times 10^9/l$ ); noodzaak voor clopidogrel of orale anticoagulantia (OAC); of intolerantie voor één van de twee verbindingen.

Drieënzeventig procent (73%) van de patiënten die geïncludeerd waren in de ACTIVE-A studie was

niet in staat om VKA in te nemen op basis van het oordeel van de arts, kon niet voldoen aan de INR (international normalised ratio) monitoring, had een predispositie voor vallen of een hoofdtrauma, of een specifiek risico op bloedingen. Bij 26% van de patiënten was het oordeel van de arts gebaseerd op de onwil van de patiënt om VKA te gebruiken.

De patiëntenpopulatie omvatte 41,8% vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 71 jaar, 41,6% van de patiënten was  $\geq 75$  jaar. In totaal kreeg 23,0% van de patiënten anti-aritmica, 52,1% bètablokkers, 54,6% ACE-remmers en 25,4% statines.

Het aantal patiënten dat het primaire eindpunt (tijd tot het eerste optreden van een CVA, MI, niet-CZS systemische embolie of vasculair overlijden) bereikte, was 832 (22,1%) in de groep behandeld met clopidogrel + ASA en 924 (24,4%) in de placebo + ASA groep (relatieve risicoreductie van 11,1%; 95% CI van 2,4% tot 19,1%;  $p=0,013$ ), voornamelijk te wijten aan een grote reductie van de incidentie van CVA. CVA trad op bij 296 (7,8%) patiënten die clopidogrel + ASA kregen en bij 408 (10,8%) patiënten die placebo + ASA kregen (relatieve risicoreductie van 28,4%; 95% CI van 16,8% tot 38,3%;  $p=0,00001$ ).

#### *Pediatrische patiënten*

In een studie met geleidelijke dosisstijgingen bij 86 pasgeborenen of zuigelingen tot 24 maanden met een risico op trombose (PICOLO), werd clopidogrel geëvalueerd bij opeenvolgende doses van 0,01, 0,1 en 0,2 mg/kg bij pasgeborenen en zuigelingen en 0,15 mg/kg enkel bij pasgeborenen. De dosis van 0,2 mg/kg bereikte de gemiddelde procentuele inhibitie van 49,3% ( $5\mu\text{M}$  ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie) wat vergelijkbaar was met de inhibitie bij volwassenen die 75 mg clopidogrel per dag innamen.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallele groepen (CLARINET), werden 906 pediatrische patiënten (pasgeborenen en zuigelingen) met cyanotisch congenitaal hartlijden die behandeld werden met een palliatieve arterio-pulmonale shunt, gerandomiseerd naar clopidogrel 0,2 mg/kg ( $n=467$ ) of placebo ( $n=439$ ) in combinatie met de gelijktijdige standaardbehandeling tot het tijdstip van tweede fase chirurgie. De gemiddelde tijd tussen de shunt palliatie en de eerste toediening van het studiegeneesmiddel was 20 dagen. Ongeveer 88% van de patiënten kreeg gelijktijdig acetylsalicylzuur (dosisinterval van 1 tot 23 mg/kg/dag). Er was geen significant verschil tussen de groepen in het primair samengestelde eindpunt van overlijden, shunt trombose of cardiaal gerelateerde interventie voor de leeftijd van 120 dagen na een voorval dat als trombotisch werd beschouwd (89 [19,1%] voor de clopidogrelgroep en 90 [20,5%] voor de placebogroep) (zie rubriek 4.2). Bloeding was de meest frequent gerapporteerde bijwerking in beide groepen; er was echter geen significant verschil in het bloedingspercentage tussen de groepen. In de langetermijn veiligheidsopvolging van deze studie kregen 26 patiënten waarbij de shunt nog aanwezig was op de leeftijd van 1 jaar, clopidogrel tot de leeftijd van 18 maanden. Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen waargenomen tijdens deze langetermijnsopvolging.

De CLARINET en PICOLO studies werden uitgevoerd met behulp van een bereide oplossing van clopidogrel. In een vergelijkende biologische beschikbaarheidsstudie bij volwassenen, toonde de bereide oplossing van clopidogrel een vergelijkbare mate en een iets hogere snelheid van absorptie van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet in vergelijking met de goedgekeurde tablet.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Na eenmalige en herhaalde orale doses van 75 mg per dag wordt clopidogrel snel geabsorbeerd. De gemiddelde piekplasmaspiegels van onveranderd clopidogrel (ongeveer 2,2-2,5 ng/ml na een eenmalige orale dosis van 75 mg) trad op na ongeveer 45 minuten na inname. Op basis van de uitscheiding van metabolieten van clopidogrel in de urine is de absorptie tenminste 50%.

### *Distributie*

Clopidogrel en de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet gaan *in vitro* een reversibele binding aan met humane plasma-eiwitten (respectievelijk 98% en 94%). De binding is *in vitro* niet

verzadigbaar binnen een brede concentratiespreiding.

#### *Biotransformatie*

Clopidogrel wordt in hoge mate gemetaboliseerd door de lever. Clopidogrel wordt *in vitro* en *in vivo* gemetaboliseerd langs twee belangrijke metabolische routes: één route die gemedieerd wordt door esterasen en door hydrolyse leidt tot het inactieve carboxylzuurderivaat (85% van de circulerende metabolieten), en één route die gemedieerd wordt door meerdere P450-cytochromen. Clopidogrel wordt eerst gemetaboliseerd tot 2-oxo-clopidogrel, een intermediaire metaboliet. De actieve metaboliet wordt voornamelijk gevormd door CYP2C19 met bijdragen van diverse andere CYP-enzymen, waaronder CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4. De actieve thiolmetaboliet die *in vitro* is geïsoleerd, bindt zich snel en irreversibel aan de bloedplaatjesreceptoren, waardoor de bloedplaatjesaggregatie wordt geremd.

De  $C_{\max}$  van de actieve metaboliet is twee keer zo hoog na een enkele oplaaddosis van 300 mg clopidogrel dan na vier dagen behandeling met een onderhoudsdosis van 75 mg clopidogrel. De  $C_{\max}$  treedt op tussen ca. 30 tot 60 minuten na toediening.

#### *Eliminatie*

Na een orale dosis van  $C^{14}$ -gemerkte clopidogrel bij de mens werd ongeveer 50% uitgescheiden in de urine en 46% in de faeces in een interval van 120 uur na inname. Na een eenmalige orale dosis van 75 mg is de halfwaardetijd van clopidogrel ongeveer 6 uur. De eliminatiehalfwaardetijd van de voornaamste circulerende (inactieve) metaboliet bedroeg 8 uur na eenmalige en herhaalde toediening.

#### *Farmacogenetica*

CYP2C19 is betrokken bij zowel de vorming van de actieve metaboliet als de intermediaire metaboliet 2-oxo-clopidogrel. De farmacokinetiek en de remming van de bloedplaatjesaggregatie van de actieve metaboliet van clopidogrel verschillen per CYP2C19-genotype, zoals is gebleken uit *ex vivo* onderzoek naar bloedplaatjesaggregatie.

Het CYP2C19\*1-allel correspondeert met een volledig functioneel metabolisme, terwijl de CYP2C19\*2- en CYP2C19\*3-allelen niet-functioneel zijn. De CYP2C19\*2- en CYP2C19\*3-allelen zijn verantwoordelijk voor het merendeel van de allelen met verminderde functie bij blanken (85%) en bij Aziaten (99%) met een verminderd metabolisme. Andere allelen die in verband worden gebracht met een afwezig of verminderd metabolisme komen minder vaak voor en omvatten CYP2C19\*4, \*5, \*6, \*7, en \*8. Een patiënt met een verminderd metabolisme bezit twee allelen met functieverlies zoals hierboven gedefinieerd. Gepubliceerde frequenties voor de genotypes met een verminderd CYP2C19-metabolisme bedragen ongeveer 2% voor Kaukasiërs, 4% voor het negroïde ras en 14% voor Chinezen. Er zijn tests beschikbaar om het CYP2C19-genotype van een patiënt te bepalen.

Een cross-overstudie bij 40 gezonde personen, van wie telkens 10 in ieder van de vier CYP2C19-metabolisergroepen (ultrasnel, snel, matig en slecht), evalueerde de farmacokinetische en de antiplaatjesrespons bij gebruik van 300 mg gevolgd door 75 mg/dag en bij 600 mg gevolgd door 150 mg/dag, elk voor in totaal 5 dagen (steady state). Er werden geen substantiële verschillen waargenomen in blootstelling aan de actieve metaboliet en gemiddelde inhibitie van plaatsjesaggregatie (IPA) tussen de ultrasnelle, snelle en matige metabolisergroepen. Bij de slechte metabolisiers daalde de blootstelling aan de actieve metaboliet met 63-71% vergeleken met de snelle metabolisiers. Na de 300 mg/75 mg-dosering was de antiplaatjesrespons gedaald bij de slechte metabolisiers met gemiddelde IPA ( $5 \mu\text{M}$  ADP) van 24% (24 uur) en 37% (Dag 5) vergeleken met IPA van 39% (24 uur) en 58% (Dag 5) bij de snelle metabolisiers en 37% (24 uur) en 60% (Dag 5) bij de matige metabolisiers. Toen slechte metabolisiers de 600 mg/150 mg-dosering kregen, was de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan met de 300 mg/75 mg-dosering. Bovendien was de IPA 32% (24 uur) en 61% (Dag 5), d.i. groter dan bij de slechte metabolisiers die 300 mg/75 mg kregen, en op hetzelfde niveau als de andere CYP2C19-metabolisergroepen die 300 mg/75 mg kregen. Klinische resultaattests hebben nog geen geschikte dosering voor deze patiëntenpopulatie opgeleverd.

Consistent met de bovenvermelde resultaten bleek, in een meta-analyse van 6 studies waarin 335 personen met clopidogrel in steady state werden behandeld, dat blootstelling aan de actieve metaboliet

gedaald was met 28% bij mensen met een gemiddeld metabolisme en 72% bij mensen met een traag metabolisme, terwijl de bloedplaatjesaggregatieremming (5  $\mu$ M ADP) daalde met verschillen in IPA van respectievelijk 5,9% en 21,4%, vergeleken met mensen met een snel metabolisme.

De invloed van het CYP2C19-genotype op klinische resultaten bij met clopidogrel behandelde patiënten is niet geëvalueerd in prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Er zijn echter wel een aantal retrospectieve analyses uitgevoerd om dit effect te evalueren bij met clopidogrel behandelde patiënten van wie genotyperingsresultaten beschikbaar zijn: CURE (n=2721), CHARISMA (n=2428), CLARITY-TIMI 28 (n=227), TRITON-TIMI 38 (n=1477), en ACTIVE-A (n=601), naast een aantal gepubliceerde cohortstudies.

In TRITON-TIMI 38 en drie van de cohortstudies (Collet, Sibbing, Giusti) had de gecombineerde groep patiënten met de status van matige of slechte metaboliser een hoger aantal cardiovasculaire voorvallen (sterfte, myocardinfarct en CVA) of stenttrombose vergeleken met de snelle metabolisiers.

In CHARISMA en één cohortstudie (Simon) werd alleen bij de slechte metabolisiers een hoger aantal voorvallen opgetekend vergeleken met de snelle metabolisiers.

In CURE, CLARITY, ACTIVE-A en één van de cohortstudies (Trenk) werd geen hoger aantal voorvallen opgetekend op basis van de metaboliserstatus.

Geen enkele van deze analyses was adequaat gekalibreerd om resultaatverschillen bij slechte metabolisiers te ontdekken.

#### Bijzondere populaties

De farmacokinetiek van de actieve metaboliet van clopidogrel is niet bekend in deze bijzondere populaties.

#### *Nierinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag bij personen met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring van 5 tot 15 ml/min) was de remming van de ADP-afhankelijke bloedplaatjesaggregatie lager (25%) dan die waargenomen bij gezonde proefpersonen, alhoewel de verlenging van de bloedingstijd vergelijkbaar was met die waargenomen bij gezonde proefpersonen die 75 mg clopidogrel per dag kregen. Bovendien was de klinische verdraagbaarheid bij alle patiënten goed.

#### *Leverinsufficiëntie*

Na herhaalde doses van 75 mg clopidogrel per dag gedurende 10 dagen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie was de remming van ADP-geïnduceerde bloedplaatjesaggregatie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. De gemiddelde verlenging van de bloedingstijd was ook vergelijkbaar in beide groepen.

#### *Ras*

De prevalentie van CYP2C19-allelen die leiden tot een gemiddeld of traag CYP2C19-metabolisme, varieert per ras/ethniciteit (zie Farmacogenetica). In de literatuur zijn slechts beperkt gegevens beschikbaar over Aziatische populaties om de klinische implicatie van genotypering van deze CYP op de klinische uitkomsten te kunnen beoordelen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Tijdens niet-klinische studies in de rat en de baviaan werden veranderingen in de lever het meest frequent waargenomen. Deze deden zich voor bij doses ter grootte van minstens 25 maal de blootstelling die wordt gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen. Deze veranderingen in de lever waren het gevolg van een effect op de leverenzymen van de stofwisseling. Er werd geen effect op de leverenzymen van de stofwisseling waargenomen bij mensen die clopidogrel in de therapeutische dosis ontvingen.

Bij zeer hoge doses werd ook een slechte gastrische verdraagbaarheid van clopidogrel (gastritis, erosies van de maag en/of braken) bij de rat en de baviaan gemeld.

Er waren geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect wanneer clopidogrel gedurende 78 weken aan muizen en gedurende 104 weken aan ratten werd toegediend in doses gaande tot 77 mg/kg per dag (overeenkomend met minstens 25 maal de blootstelling gezien bij mensen die de klinische dosis van 75 mg/dag kregen).

Clopidogrel is getest in een reeks *in vitro* en *in vivo* genotoxiciteitsstudies, waarbij geen genotoxische activiteit werd vastgesteld.

Clopidogrel bleek geen effect te hebben op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten en was niet teratogeen bij de rat of bij het konijn. Bij toediening aan zogende ratten, bleek clopidogrel een geringe vertraging in de ontwikkeling van de nakomelingen te veroorzaken. Specifieke farmacokinetische studies met radioactief gemerkt clopidogrel hebben aangetoond dat de oorspronkelijke stof of de metabolieten ervan in de melk uitgescheiden worden. Derhalve kan een direct effect (geringe toxiciteit) of een indirect effect (minder aangename smaak) niet uitgesloten worden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Lactose

Microkristallijne cellulose

Voorverstijfseld maïszetmeel

Macrogol 6000

Gehydrogeneerde ricinusolie

#### Omhuiling:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

Talk

Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes die 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

7 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/001  
14 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/002  
28 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/003  
30 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/004  
50 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/005  
56 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/006  
60 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/007  
84 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/008  
90 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/009  
100 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/010

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 2009

Datum van laatste verlenging: 14 mei 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenië

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
ul. Równoległa 5  
02-235 Warszawa  
Polen

KRKA - FARMA d.o.o.  
V. Holjevca 20/E  
10450 Jastrebarsko  
Kroatië

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**KARTONNEN DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zyllt 75 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofsulfaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat o.a. ook lactose.

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tablet

7 filmomhulde tabletten

14 filmomhulde tabletten

28 filmomhulde tabletten

30 filmomhulde tabletten

50 filmomhulde tabletten

56 filmomhulde tabletten

60 filmomhulde tabletten

84 filmomhulde tabletten

90 filmomhulde tabletten

100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

7 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/001  
14 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/002  
28 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/003  
30 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/004  
50 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/005  
56 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/006  
60 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/007  
84 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/008  
90 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/009  
100 filmomhulde tabletten: EU/1/09/553/010

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zyllt 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zyllt 75 mg filmomhulde tabletten

clopidogrel

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zyllt 75 mg filmomhulde tabletten** clopidogrel

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Zyllt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zyllt en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Zyllt bevat clopidogrel en behoort tot een groep van geneesmiddelen die bloedplaatjesaggregatieremmers wordt genoemd. Bloedplaatjes zijn zeer kleine bloedbestanddelen, die samenklonteren tijdens de bloedstolling. Door deze samenklontering te voorkomen, verminderen bloedplaatjesaggregatieremmende geneesmiddelen de kans op vorming van bloedstolsels (dit wordt trombose genoemd).

Zyllt wordt ingenomen door volwassenen om vorming van bloedstolsels (trombi) in de verkalkte bloedvaten (slagaders) te voorkomen. Dit wordt atherotrombose genoemd en kan leiden tot complicaties zoals beroerte, hartaanval of overlijden.

U hebt Zyllt voorgeschreven gekregen om de vorming van bloedstolsels te helpen voorkomen en om het risico op deze ernstige complicaties te verminderen omdat:

- u een aandoening hebt waarbij de slagaders verhardten (ook bekend als atherosclerose), en
- u voorheen een hartaanval hebt gehad of een beroerte of een aandoening hebt die bekend staat als perifere arteriële aandoening, of
- u een ernstig type pijn op de borst hebt gehad, bekend als “instabiele angina pectoris” of “myocard infarct” (hartaanval). Voor de behandeling van deze aandoening heeft uw arts misschien een stent geplaatst in de verstopte of vernauwde slagader om de effectieve bloeddoorstroming te herstellen. Uw arts kan u eveneens acetylsalicylzuur (een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten, koorts te verlagen en om bloedstolling te voorkomen) voorschrijven.
- u klachten van een beroerte heeft gehad die binnen korte tijd verdwijnen (ook bekend als TIA of transiënte ischemische aanval) of een lichte ischemische beroerte. Uw arts kan u eveneens acetylsalicylzuur geven, waarmee u binnen de eerste 24 uur moet starten.
- u een onregelmatige hartslag heeft, een aandoening die “atriumfibrilleren” wordt genoemd, en u geen geneesmiddelen kunt innemen die bekend staan als “orale anticoagulantia” (vitamine K-antagonisten); deze geneesmiddelen voorkomen dat zich nieuwe stolsels vormen in uw bloed en dat bestaande bloedstolsels kunnen groeien. U moet geïnformeerd zijn dat “orale anticoagulantia” doeltreffender zijn dan acetylsalicylzuur of het gecombineerde gebruik van Zyllt en acetylsalicylzuur voor deze aandoening. Uw arts moet u Zyllt plus acetylsalicylzuur hebben voorgeschreven als u geen “orale anticoagulantia” kunt innemen en u geen risico op grote bloedingen hebt.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- als u allergisch bent voor clopidogrel (overgevoelig) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- als u een medische aandoening hebt die momenteel een bloeding veroorzaakt zoals een maagzweer of een bloeding in de hersenen;
- als u aan een ernstige leveraandoening lijdt.

Als u denkt dat één van deze situaties op u van toepassing is, of in alle gevallen van twijfel, dient u uw arts te raadplegen voordat u Zyllt inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt indien één van de hieronder vermelde situaties op u van toepassing is:

- als u een risico op bloedingen hebt zoals:
  - een aandoening waarbij er een risico is op inwendige bloedingen (zoals een maagzweer)
  - een bloedziekte die kan leiden tot inwendige bloedingen (bloedingen in weefsels, organen of gewrichten van uw lichaam)
  - een recente ernstige verwonding
  - een recente chirurgische ingreep (inclusief een tandheelkundige)
  - een geplande chirurgische ingreep (inclusief een tandheelkundige) binnen de komende zeven dagen.
- als u in de afgelopen 7 dagen een bloedklonter in uw hersenslagader hebt gehad (ischemische aanval).
- als u een nier- of leveraandoening hebt.
- U hebt een allergie voor of reactie gehad op enig geneesmiddel gebruikt om uw ziekte te behandelen.
- als u in het verleden een hersenbloeding heeft gehad die niet door een letsel werd veroorzaakt.

Terwijl u Zyllt inneemt:

- dient u uw arts te vertellen of een operatie (inclusief een tandheelkundige) gepland wordt.
- dient u uw arts onmiddellijk te vertellen of u een medische toestand ontwikkelt (ook bekend als Trombotische Trombocytopenische Purpura of TTP) met koorts en kneuzing onder de huid die als rode gestippelde punten wordt waargenomen, met of zonder onverklaarde extreme vermoeidheid, vergeling van de huid of de ogen (geelzucht) (zie “Mogelijke bijwerkingen”).
- als u zich snijdt of verwondt, kan de bloeding langer duren dan gewoonlijk. Dit heeft te maken met de werking van het geneesmiddel aangezien het bloedklontervorming verhindert. Bij kleine snijwondjes en verwondingen, zoals door snijden of bij het scheren, is dit niet van belang. Als u echter enige twijfel hebt omtrent uw bloeding, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts (zie “Mogelijke bijwerkingen”).
- uw arts kan bloedonderzoek aanvragen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik dit middel niet bij kinderen of jongeren onder de 18 jaar omdat het middel dan niet werkzaam is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zyllt nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder medisch voorschrift kunt krijgen. Sommige andere geneesmiddelen kunnen het gebruik van Zyllt beïnvloeden of vice versa.

U dient in het bijzonder uw arts in te lichten als u één van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen die het risico op bloedingen kunnen verhogen, zoals:

- orale anticoagulantia, geneesmiddelen gebruikt om de bloedstolling te remmen,
- niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen, gewoonlijk gebruikt voor de behandeling van pijn en/of ontstekingen van spieren of gewrichten,
- heparine of een ander injecteerbaar geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
- ticlopidine, een ander geneesmiddel om de bloedstolling te remmen,
- een selectieve serotonine-heropnameremmer (inclusief, maar niet beperkt tot fluoxetine of fluvoxamine), geneesmiddelen gewoonlijk gebruikt om een depressie te behandelen,
- rifampicine (gebruikt om ernstige infecties te behandelen).
- omeprazol of esomeprazol, geneesmiddelen die maagbezwaren behandelen,
- fluconazol of voriconazol, geneesmiddelen die gebruikt worden om schimmelinfecties te behandelen,
- efavirenz of andere antiretrovirale geneesmiddelen (gebruikt om hiv-infecties te behandelen),
- carbamazepine een geneesmiddel gebruikt om bepaalde vormen van epilepsie te behandelen,
- moclobemide, een geneesmiddel om een depressie te behandelen,
- repaglinide, een geneesmiddel om diabetes te behandelen,
- paclitaxel, een geneesmiddel om kanker te behandelen,
- opioïden: als u met clopidogrel wordt behandeld, informeer dan uw arts voordat u opioïden (gebruikt om ernstige pijn te behandelen) krijgt voorgeschreven,
- rosuvastatine (gebruikt om uw cholesterolspiegel te verlagen).

Als u ernstige pijn op de borst (instabiele angina pectoris of een hartaanval), ‘transiënte ischemische aanval’ (TIA) of een lichte ischemische beroerte heeft ervaren kan aan u Zyllt in combinatie met acetylsalicylzuur, een stof die in veel geneesmiddelen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen, voorgeschreven worden. Incidenteel gebruik van acetylsalicylzuur (niet meer dan 1000 mg per 24 uur) zou over het algemeen geen problemen mogen opleveren, maar langdurig gebruik in andere omstandigheden dient met uw arts besproken te worden.

#### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Zyllt kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

Het wordt aanbevolen om dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap niet in te nemen.

Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn, dient u uw arts of apotheker hiervan op de hoogte te stellen voordat u Zyllt inneemt. Als u zwanger wordt terwijl u Zyllt gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, omdat clopidogrel niet wordt aanbevolen als u zwanger bent.

Bij gebruik van Zyllt dient u uw arts te raadplegen over het geven van borstvoeding.

U mag geen borstvoeding geven terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken door Zyllt wordt beïnvloed.

#### **Zyllt bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één tablet Zyllt 75 mg per dag, via de mond (oraal) in te nemen, met of zonder voedsel, en elke dag op hetzelfde tijdstip. Dit geldt ook voor patiënten met een aandoening genaamd 'atriumfibrilleren' (een onregelmatige hartslag).

Als u ernstige pijn op de borst (instabiele angina pectoris of hartaanval) ervaren hebt, kan uw arts u eenmalig 300 mg of 600 mg Zyllt (4 of 8 tabletten van 75 mg) voorschrijven om de behandeling te starten. Vervolgens is de aanbevolen dosering één tablet Zyllt per dag, zoals hierboven beschreven.

Als u klachten heeft gehad van een beroerte die binnen een korte tijd verdwijnen (ook bekend als TIA of transiënte ischemische aanval) of van een lichte ischemische beroerte, kan uw arts u eenmaal in het begin van de behandeling 300 mg Zyllt (4 tabletten van 75 mg) geven. Daarna is de aanbevolen dosering één tablet Zyllt 75 mg per dag, zoals hierboven beschreven, met acetylsalicylzuur gedurende 3 weken. De arts zal vervolgens alleen Zyllt of alleen acetylsalicylzuur voorschrijven.

U dient Zyllt net zolang in te nemen als uw arts u voorschrijft.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg uw arts of de spoedgevallendienst van het dichtstbijzijnde ziekenhuis gezien het verhoogde risico op bloedingen.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u vergeet een tablet Zyllt in te nemen, maar dit binnen 12 uur na uw gebruikelijke tijdstip van inname merkt, neem uw tablet dan meteen in en neem uw volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in.

Als het langer dan 12 uur geleden is, neem dan gewoon de volgende enkele dosis in op het voor u gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop de behandeling niet, **tenzij uw arts u zegt dat u mag stoppen**. Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u de behandeling beëindigt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u de volgende symptomen vertoont:**

- koorts, tekenen van infectie of ernstige vermoeidheid. Deze zijn mogelijk te wijten aan een zeldzaam voorkomende vermindering van bepaalde bloedcellen.
- tekenen van leverproblemen zoals geelverkleuring van de huid en/of van de ogen (geelzucht), al dan niet gepaard gaand met bloedingen die voorkomen onder de huid als rode gestippelde punten en/of verwardheid (zie rubriek 2 "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?").
- zwelling in de mond of huidaandoeningen zoals uitslag en jeuk, blazen op de huid. Dit kunnen tekenen zijn van een allergische reactie.

#### **De meest voorkomende bijwerkingen die met Zyllt worden gemeld zijn bloedingen.**

De bloedingen kunnen voorkomen als bloedingen in de maag of darmen, blauwe plekken, hematomen (ongewone onderhuidse bloedingen of kneuzingen), neusbloedingen, bloed in de urine. In een klein aantal gevallen werden ook bloedingen in het oog, het hoofd, de longen of de gewrichten gemeld.

### **Als u gedurende langere tijd bloedt tijdens het gebruik van Zyllt**

Als u zich snijdt of verwondt, kan de bloeding langer duren dan gewoonlijk. Dit heeft te maken met de werking van het geneesmiddel aangezien het bloedklontervorming verhindert. Bij kleine snijwondjes en verwondingen, zoals door snijden, of bij het scheren, is dit niet van belang. Als u echter enige twijfel hebt omtrent uw bloeding, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

### **Andere bijwerkingen zijn:**

Bijwerkingen die vaak voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):  
Diarree, buikpijn, indigestie of maagzuur.

Bijwerkingen die soms voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):  
Hoofdpijn, maagzweer, braken, misselijkheid, constipatie, overdreven gasvorming in de maag of de darmen, huiduitslag, jeuk, duizeligheid, gevoel van tinteling en verdoving.

Een bijwerking die zelden voorkomt (kan bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers voorkomen):  
Draaierigheid, toegenomen borstgroei bij mannen.

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kan bij maximaal 1 op de 10.000 gebruikers voorkomen):  
Geelzucht, abdominale pijn met of zonder rugpijn, koorts, ademhalingsmoeilijkheden in associatie met hoest, veralgemeende allergische reacties (bijvoorbeeld een warm gevoel in het hele lichaam en zich plotseling niet lekker voelen, mogelijk leidend tot flauwvallen), zwelling in de mond; bladderen van de huid, huidallergie, pijnlijke mond (stomatitis), bloeddruk daling, verwardheid, hallucinaties, gewrichtspijn, spierpijn, veranderingen in de smaak of verlies van de smaak van voedsel.

Bijwerkingen met frequentie onbekend (frequentie kan niet bepaald worden met de beschikbare gegevens):  
Overgevoeligheidsreacties met borst- of buikpijn, aanhoudende verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel.

Bovendien kan uw arts veranderingen in uw bloed- of urinetesten waarnemen.

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking na “EXP:”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht en licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is clopidogrel. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg clopidogrel (als waterstofchloride).
- De andere stof(fen) in dit middel zijn lactose (zie rubriek 2 'Zyllt bevat lactose'), microkristallijne cellulose, voorverstijfseld maïszetmeel, macrogol 6000, gehydrogeneerde ricinusolie in de tabletkern en hypromellose (E464), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), talk en propyleenglycol in de omhulling.

### Hoe ziet Zyllt eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De filmomhulde tabletten zijn roze, rond en licht bol aan één zijde.

Doosjes van 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 en 100 filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen zijn beschikbaar.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

### Fabrikant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polen

KRKA - FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Kroatië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

### Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

### България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

### Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: +32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

### Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

### Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

### Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

### Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

### Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

### Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

### Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

### España

### Polska

KRKA Farmacéutica, S.L.  
Tel: + 34 911 61 03 80

**France**

KRKA France Eurl  
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

**Hrvatska**

KRKA – FARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6312 100

**Ireland**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.  
Tel: + 39 02 3300 8841

**Κύπρος**

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED  
Τηλ: + 357 24 651 882

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

**Portugal**

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Slovenija**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

**Slovenská republika**

KRKA Slovensko, s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

**Suomi/Finland**

KRKA Finland Oy  
Puh/Tel: +358 20 754 5330

**Sverige**

KRKA Sverige AB  
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

KRKA Pharma Dublin, Ltd.  
Tel: + 353 1 413 3710

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.